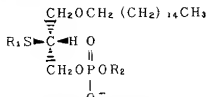


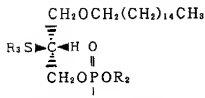
【化1】

[1]



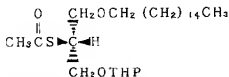
化合物。


【化.2】



[II]

【化3】



THP =  (III)

－ホスフォコリン] については報告があるが (Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁 (1987))、本発明のエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオ P A F アシル類縁体化合物については全く報告がない。

【0003】

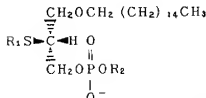
【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAAfアセチルヒドラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAAfアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔Ⅰ〕

【0005】

【化4】

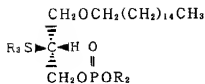


【0006】(式中、R₁ はアセチル基を除くアシル基を示し、R₂ はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す)で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

[11]

【0007】

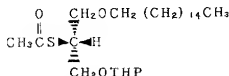
【化5】



【II】

【0008】(式中、 R_3 はアシル基を示し、 R_2 は前記と同じ基を示す)で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、

(S) -1-O-アセチル-2-O-ペンシルグリセロ



【0010】で表される化合物を経由することを特徴とする一般式【II】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【I】の R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチル基、パレイル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ペヘノイル基、バルミトイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

【0011】また、一般式【II】の R_3 はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基、パレイル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ペヘノイル基、バルミトイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 は前記と同じ基を示す。

【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は(S) -1-O-アセチル-2-O-ペンシルグリセロール、2は(R) -1-O-アセチル-2-O-ペンシル-3-O-トシルグリセロール、3は(R) -2-O-ペンシル-1-O-トシルグリセロール、4は(R) -2-O-ペンシル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール、5は(S) -2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、6は(S) -3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、7は(S) -3-O-ヘキサデシル-2-O- (4-ニトロベンゼン

ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】



【III】

スルホニル) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、8aは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール、8bは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール、8cは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール、9aは1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9bは1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9cは1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリパーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を鋭意検討したところ、前記一般式【II】の化合物[(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール] (図1中の化合物8a) がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いだした。

【0014】前記一般式【II】の化合物は、公知の方法(Tetrahedron Lett., 29巻, 5173頁(1988))で容易に得られる(S) -1-O-アセチル-2-O-ペンシルグリセロール(図1中の化合物1)を出発原料として、(R) -1-O-アセチル-2-O-ペンシル-3-O-トシルグリセロール(図1中の化合物2)、(R) -2-O-ペンシル-1-O-トシルグリセロール(図1中の化合物3)、(R) -2-O-ペンシル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール(図1中の化合物4)、(S) -2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニル

ニルグリセロール（図1中の化合物5）、（S）-3-
O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリ
セロール（図1中の化合物6）、（S）-3-O-ヘキ
サデシル-2-O-（4-ニトロベンゼンスルホニル）
-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中
の化合物7）の各化合物を経て合成される（図1参
照）。

【0015】一般式【I11】の化合物のテトラヒドロ
ピラニル基を脱保護後、2-プロポキシエチルホスホロ
リデートを反応させ、ついでトリエチルアミンと反応
させることによりチオPAF【1-O-ヘキサデシル-
2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-
ホスフォコリン】（図1中の化合物9a）を合成す
る。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸
クロライドまたは対応する酸とジエチルホスフォリア
ニド等のエステル縮合剤を利用して一般式【I1
1】の化合物より合成することができる。一般式【I1
1】の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還
元後、オクタノイルクロライドやアラキドン酸とジエチ
ルホスフォリアニド等のエステル化剤で、チオア
シル体化合物である（R）-1-O-ヘキサデシル-3-
O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-
2-デオキシグリセロール（図1中の化合物8b）や
（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロ
ピラニル-2-チオアラキドンル-2-デオキシグリセ
ロール（図1中の化合物8c）を合成した後、前記の
一般式【I11】の化合物からチオPAFを合成した方法
により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物【1-O-
ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-
s n-グリセロ-3-ホスフォコリン】（図1中の化
合物9b）およびアラキドンルチオPAF類縁体化合物
【1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドンル-2-
デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリン】（図
1中の化合物9c）を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシ
ル類縁体化合物はPAFアセチルヒドラーゼやホスホ
リパーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬
として有用である。

【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述
するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるも
のではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造
1.（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-
O-トシルグリセロールの合成

ピリジン（60ml）に（S）-1-O-アセチル-2-
O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷
下p-トルエンスルホクロライド19.45gを加え
一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎジ
クロメタンで抽出した。抽出ジクロメタン層を1N

塩酸150mlで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥
後ジクロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマト
グラフィー（ジソプロピルエーテル：クロロホルムC
HCl3=1:10）で精製して油状物質の（R）-1-
O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリ
セロール21.75g（収率98%）を得た。

【a】D+13.5°（C=1.22, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：1.99（3H,
s）、2.44（3H, s）、3.64-3.96（1
H, m）、4.12（4H, d, J=4.9Hz）、
4.57（2H, s）、7.30（5H, s）、7.3
1（2H, d, J=8.0Hz）、7.78（2H,
d, J=8.0Hz）

2.（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセ
ロールの合成

25%アンモニア水10mlとメタノール150mlの
混合溶媒に、先に合成した（R）-1-O-アセチル-
2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.
75gを加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮
し、残渣にジクロメタンを加え精製し、飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロメ
タンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
（クロロホルム：エタノール=20:1）で精製して無
色結晶を得た。これをジソプロピルエーテルで再結晶
し、光学的に純粋な（R）-2-O-ベンジル-1-O-
トシルグリセロール18.43g（96%）を得た。
mp 36-38°C

【a】D+31.4°（C=1.01, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：2.44（3H,
s）、3.49-3.73（4H, m）、4.12（2
H, d, J=4.6Hz）、7.27（5H, s）、
7.30（2H, d, J=8.3Hz）、7.76（2
H, d, J=8.3Hz）

3.（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロ
ピラニル-1-O-トシルグリセロールの合成

先に合成した（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシ
ルグリセロール18.43gのジクロメタン（100
ml）溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン6.9
2gを加え、さらに氷冷下p-トルエンスルホン酸10
0mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シ
リカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチ
ル=1:3）で精製し油状物質の（R）-2-O-ベン
ジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシル
グリセロール22.58g（98%）を得た。

【a】D+2.44°（C=1.12, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：1.40-1.75
（6H, m）、2.43（3H, s）、3.40-3.
50（2H, m）、3.73-3.81（3H, m）、

4. 06-4. 25 (2H, m), 4. 52-4. 58 (1H, m), 4. 58 (2H, s), 7. 24-7. 33 (5H, m), 7. 31 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 78 (2H, d, J=8. 1 Hz)

4. (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成
水素化ナトリウム 2. 58 g の無水ジメチルホルムアミド (100 ml) 懸濁液にヘキサデカノールを加え 60 °C で 1 時間攪拌した後、先に合成した (R)-2-O-ペンシル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トリシロリセロール 2. 58 g の無水ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を加え 3 時間攪拌した。反応液を 300 ml の氷水中に注ぎエチルエーテル (50 ml) で 3 回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 8) で精製し油状物質の (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 13. 2 g (50%) を得た。

[α]_D + 0. 80° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 30-4. 20 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 68 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 13. 2 g のエタノール (50 ml) 溶液に 5% Pd-C を 1 g 加え水素気流中室温で一晩攪拌した。反応液を濾過し濾液を濃縮して油状物質の (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 10. 56 g (98%) を得た。

[α]_D + 2. 2° (C=4. 0, MeOH)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 40-4. 14 (9H, m), 4. 58-4. 59 (1H, m)

6. (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 10. 56 g のピリジン (50 ml) 溶液に 4-ジメチルアミノピリジン 30 mg を加え、さらに氷冷下で 4-ニトロベンゼンスルホンクロライド 7 g を加えて一晩攪拌した。ピリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し油状物質の (S)-3-O-ヘ

キサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 12. 4 g (80%) を得た。

[α]_D + 0. 90° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 87 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 20-4. 00 (9H, m), 4. 70 (1H, m), 8. 00 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 26 (2H, d, J=9. 0 Hz)

7. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロールの合成

先に合成した (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 12. 4 g のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、チオ酢酸カリウム 3. 63 g を加え 3 時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9. 2 g (95%) を得た。

[α]_D - 2. 26° (C=1. 00, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 27-4. 30 (9H, m), 4. 61 (1H, m)

8. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 228 mg を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9. 16 mg の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン (20 ml) に溶解しトリエチルアミン 202 mg を加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド 358 mg のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し油状物質の (R)-1-

O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 7.48 mg (69%) を得た。

【0018】9. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成
リチウムアルミニウムハイドライド 2.28 mg を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9.16 mg の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキド酸 1.52 mg の乾燥ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアニデート 6.52 mg を滴下し、さらにトリエチルアミン 4.04 mg を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、ジエチルエーテル (20 ml) で3回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1.22 g (87%) を得た。

【0019】10. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成
先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-ブロモエチルホスフォロジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、一晩攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 30.2 mg, 収率 56%

[α]_D-6.1° (C=0.91, CHCl₃:MeOH=4:1)

FAB/MS: m/z (M+H)⁺ 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (3H, br t), 1.26 (28H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (9H, s), 3.45-4.30 (1H, m)

11. 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-ブロモエチルホスフォロジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10 ml) 溶液を滴下し、一晩攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=6.5:2.5:4) に付し 1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 33.0 mg, 収率 53%

[α]_D-2.7° (C=1.74, CHCl₃:MeOH=4:1)

FAB/MS: m/z (M+H)⁺ 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (6H, br t), 1.26 (38H, s), 2.52-2.57 (2H, m), 3.43 (9H, s), 3.59-4.46 (11H, m)

12. 1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-プロモエチルホスフオロジクロリド239.0mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s n-グリセロール-3-ホスホコリンを得た。

収量431mg、収率55%

$[\alpha]_D^{25} - 2.8^\circ$ (C=2.45, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 785

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.85-0.91 (6H, m), 1.26 (36H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.78-2.86 (6H, m), 3.42 (9H, s), 3.35-4.36 (11H, m), 5.26-5.45 (8H, m)

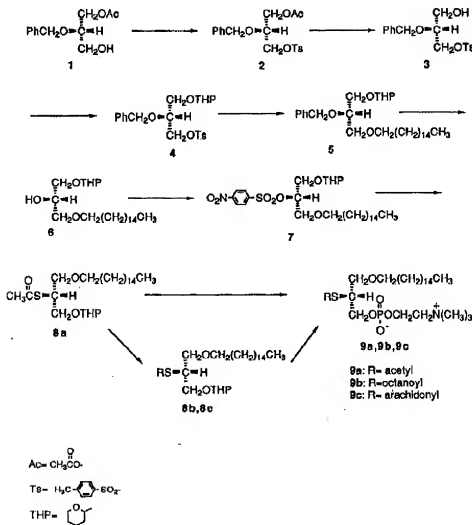
【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオPAFアシル類縁体化合物はPAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を示した図である。

【図1】



【手続補正書】

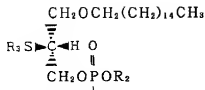
【提出日】平成5年6月15日

【手続補正1】

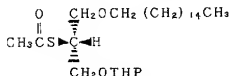
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更



(式中、 R_3 はアシル基を示し、 O^- は前記と同じ基を示す) で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、(S)-1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロールを出発原料と



で表される化合物を経由することを特徴とする一般式

【I1】の化合物の製造法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

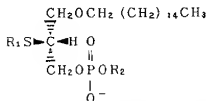
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】エーテル型チオリン脂質化合物であるPAF(血小板活性化因子) [1-アルキル-2-アセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスホコリン] は、広範囲な生理活性を持った強力な脂質のメディエーターである。PAFの2-アセチル基を2-チオア



【0006】(式中、 R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す) で表されるチオPAFアシル類縁体化合物にある。また、本発明は、一般式

【補正内容】

【請求項2】 一般式【I1】

【化2】

【II】

し、一般式【I1I】

【化3】



【III】

セチル基に変えたチオPAF [1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスホコリン] については報告があるが(Tetrahedron Lett., 28巻, 1729頁(1987))、本発明のエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物については全く報告がない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、PAFアセチルヒドロラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用な新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式【I】

【0005】

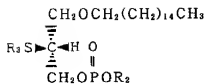
【化4】

【I】

【I1】

【0007】

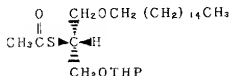
【化5】



【II】

【0008】(式中、 R_3 はアシル基を示し、 R_2 は前記と同じ基を示す)で表されるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物を製造する方法において、

(S) -1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロ



ールを出発原料とし、一般式【III】

【0009】

【化6】



【III】

【0010】で表される化合物を経由することと特徴とする一般式【II】の化合物の製造法にある。本発明における一般式【II】の R_1 はアセチル基を除くアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、プロピオニル基、ブチル基、パレイル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ペヘノイル基、バルミトイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 はトリメチルアミノエチル基、アミノエチル基またはグリセリン基を示す。

【0011】また、一般式【II】の R_3 はアシル基を示し、特に炭素数が2から22の飽和または不飽和のアシル基が好ましく、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基、パレイル基、カプロイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、エイコサノイル基、ペヘノイル基、バルミトイル基、オレオイル基、リノレオイル基、リノレノイル基およびアラキドニル基等が挙げられる。 R_2 は前記と同じ基を示す。

【0012】本発明におけるチオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の合成における反応過程の例を図1に示した。なお、図1において、1は(S) -1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール、2は(R) -1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール、3は(R) -2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール、4は(R) -2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール、5は(S) -2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、6は(S) -3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、7は(S) -3-O-ヘキサデシル-2-O- (4-ニトロベンゼン

スルホニル) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール、8aは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール、8bは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール、8cは(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール、9aは1-O-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシシス-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9bは1-O-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシシス-n-グリセロ-3-ホスフォコリン、9cは1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシシス-n-グリセロ-3-ホスフォコリンをそれぞれ示す。

【0013】ホスホリパーゼA2活性の測定における基質として有用なアラキドニルチオPAF類縁体等の新規なチオPAFアシル類縁体化合物の合成に適する光学活性中間体を鋭意検討したところ、前記一般式【II】の化合物[(R) -1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール] (図1中の化合物8a) がチオPAFおよび各種チオPAFアシル類縁体化合物の製造に満足する結果を与えることを見いだした。

【0014】前記一般式【II】の化合物は、公知の方法(Tetrahedron Lett., 29巻, 5173頁(1988))で容易に得られる(S) -1-O-アセチル-2-O-ベンジルグリセロール(図1中の化合物1)を出発原料として、(R) -1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール(図1中の化合物2)、(R) -2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセロール(図1中の化合物3)、(R) -2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシルグリセロール(図1中の化合物4)、(S) -2-O-ベンジル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニル

ニルグリセロール（図1中の化合物5）、（S）-3-
O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリ
セロール（図1中の化合物6）、（S）-3-O-ヘキ
サデシル-2-O-（4-ニトロベンゼンスルホニル）
-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール（図1中
の化合物7）の各化合物を経て合成される（図1参
照）。

【0015】一般式【I11】の化合物のテトラヒドロ
ピラニル基を脱保護後、2-プロポキシエチルホスホロ
リデートを反応させ、ついでトリエチルアミンと反応
させることによりチオPAF【1-O-ヘキサデシル-
2-チオアセチル-2-デオキシ-s n-グリセロ-3-
ホスフォコリン】（図1中の化合物9a）を合成す
る。また、チオアシル体化合物の合成は、対応する酸ク
ロライドまたは対応する酸とジエチルホスホロシアニ
デート等のエステル縮合剤を利用して一般式【I11】
の化合物より合成することができる。一般式【I11】
の化合物をリチウムアルミニウムハイドライドで還元
後、オクタノイルクロライドまたはアラキジン酸とジエチル
ホスフォロシアニデート等のエステル化剤で、チオアシ
ル体化合物である（R）-1-O-ヘキサデシル-3-
O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-
デオキシグリセロール（図1中の化合物8b）や
（R）-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロ
ピラニル-2-チオアラキジン-2-デオキシグリセ
ロール（図1中の化合物8c）を合成した後、前記の一
般式【I11】の化合物からチオPAFを合成した方法
により、オクタノイルチオPAF類縁体化合物【1-O-
ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ
-s n-グリセロ-3-ホスフォコリン】（図1中の化
合物9b）およびアラキジンチオPAF類縁体化合物
【1-O-ヘキサデシル-2-チオアラキジン-2-
デオキシ-s n-グリセロ-3-ホスフォコリン】（図
1中の化合物9c）を合成する。

【0016】本発明のチオPAFおよびチオPAFアシ
ル類縁体化合物はPAFアセチルヒドラーゼやホスホ
リパーゼA2活性の測定における基質として或いは医薬
として有用である。

【0017】

【実施例】以下実施例により本発明をより具体的に詳述
するが、本発明はこの実施例によって何等限定されるも
のではない。

チオPAFおよびチオPAFアシル類縁体化合物の製造
1.（R）-1-O-アセチル-2-O-ベンジル-3-
O-トシルグリセロールの合成

ピリジン（60ml）に（S）-1-O-アセチル-2-
O-ベンジルグリセロール13.44gを加え、氷冷
下p-トルエンсульホニルクロライド19.45gを加
え一夜攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ
ジクロロメタンで抽出した。抽出ジクロロメタン層を1N

塩酸150mlで3回洗浄後、飽和重曹水および飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥
後ジクロロメタンを留去し、残渣をシリカゲルクロマト
グラフィー（ジソプロピルエーテル：クロロホルムC
HCl3=1:10）で精製して油状物質の（R）-1-
O-アセチル-2-O-ベンジル-3-O-トシルグリ
セロール21.75g（収率98%）を得た。

【a】D+13.5°（C=1.22, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：1.99（3H,
s）、2.44（3H, s）、3.64-3.96（1
H, m）、4.12（4H, d, J=4.9Hz）、
4.57（2H, s）、7.30（5H, s）、7.3
1（2H, d, J=8.0Hz）、7.78（2H,
d, J=8.0Hz）

2.（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシルグリセ
ロールの合成

25%アンモニア水10mlとメタノール150mlの
混合溶媒に、先に合成した（R）-1-O-アセチル-
2-O-ベンジル-3-O-トシルグリセロール21.
75gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮
し、残渣にジクロロメタンを加え精製し、飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメ
タンを留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
（クロロホルム：エタノール=20:1）で精製して無
色結晶を得た。これをジソプロピルエーテルで再結晶
し、光学的に純粋な（R）-2-O-ベンジル-1-O-
トシルグリセロール18.43g（96%）を得た。
mp 36-38°C

【a】D+31.4°（C=1.01, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：2.44（3H,
s）、3.49-3.73（4H, m）、4.12（2
H, d, J=4.6Hz）、7.27（5H, s）、
7.30（2H, d, J=8.3Hz）、7.76（2
H, d, J=8.3Hz）

3.（R）-2-O-ベンジル-3-O-テトラヒドロ
ピラニル-1-O-トシルグリセロールの合成

先に合成した（R）-2-O-ベンジル-1-O-トシ
ルグリセロール18.43gのジクロロメタン（100
ml）溶液に、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン6.9
2gを加え、さらに氷冷下p-トルエンсульホニル酸10
0mgを加え2時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シ
リカゲルクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチ
ル=1:3）で精製し油状物質の（R）-2-O-ベン
ジル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トシル
グリセロール22.58g（98%）を得た。

【a】D+2.44°（C=1.12, CHCl3）
1H-NMR δ（CDCl3）：1.40-1.75
（6H, m）、2.43（3H, s）、3.40-3.
50（2H, m）、3.73-3.81（3H, m）、

4. 06-4. 25 (2H, m), 4. 52-4. 58 (1H, m), 4. 58 (2H, s), 7. 24-7. 33 (5H, m), 7. 31 (2H, d, J=8. 1 Hz), 7. 78 (2H, d, J=8. 1 Hz)

4. (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成
水素化ナトリウム 2. 58 gの無水ジメチルホルムアミド (100 ml) 懸濁液にヘキサデカノールを加え 60 °C で1時間攪拌した後、先に合成した (R)-2-O-ペンシル-3-O-テトラヒドロピラニル-1-O-トリシロリセロール 2. 58 gの無水ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液を加え3時間攪拌した。反応液を300 mlの氷水中に注ぎエチルエーテル (50 ml) で3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1: 8) で精製し油状物質の (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 13. 2 g (50%) を得た。

[α]_D +0. 80° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 30-4. 20 (9H, m), 4. 6 (1H, m), 4. 68 (2H, s), 7. 3 (5H, s)

5. (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した (S)-2-O-ペンシル-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 13. 2 gのエタノール (50 ml) 溶液に5% Pd-C を1 g加え水素気流中室温で一晩攪拌した。反応液を濾過し濾液を濃縮して油状物質の (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 10. 56 g (98%) を得た。

[α]_D +2. 2° (C=4. 0, MeOH)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 40-4. 14 (9H, m), 4. 58-4. 59 (1H, m)

6. (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロールの合成

先に合成した (S)-3-O-ヘキサデシル-1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 10. 56 gのピリジン (50 ml) 溶液に4-メチルアミノピリジン 30 mgを加え、さらに氷冷下で4-ニトロベンゼンスルホンクロライド 7 gを加えて一晩攪拌した。ピリジンを留去し残渣をジクロロメタンに溶解し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=6: 1) で精製し油状物質の (S)-3-O-ヘ

キサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 12. 4 g (80%) を得た。

[α]_D +0. 90° (C=1. 03, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 87 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 3. 20-4. 00 (9H, m), 4. 70 (1H, m), 8. 00 (2H, d, J=9. 0 Hz), 8. 26 (2H, d, J=9. 0 Hz)

7. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロールの合成

先に合成した (S)-3-O-ヘキサデシル-2-O-(4-ニトロベンゼンスルホン) -1-O-テトラヒドロピラニルグリセロール 12. 4 gのアセトニトリル (50 ml) 溶液に、チオ酢酸カリウム 3. 63 gを加え3時間還流した。アセトニトリルを留去し、残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、精製水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10: 1) で精製し油状物質の (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9. 2 g (95%) を得た。

[α]_D -2. 26° (C=1. 00, CHCl₃)
1H-NMR δ (CDCl₃): 0. 88 (3H, br t), 1. 15-1. 35 (28H, m), 1. 40-1. 80 (6H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 27-4. 30 (9H, m), 4. 61 (1H, m)

8. (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロールの合成

リチウムアルミニウムハイドライド 228 mgを乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R)-1-O-ヘキサデシル-3-O-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9. 16 mgの乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。チオール体を乾燥ジクロロメタン (20 ml) に溶解しトリエチルアミン 202 mgを加え、氷冷下、塩化オクタノイルクロライド 358 mgのジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=10: 1) で精製し油状物質の (R)-1-

Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 7.48 mg (69%) を得た。

【0018】9. (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロールの合成
リチウムアルミニウムハイドライド 2.28 mg を乾燥テトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、氷冷下、先に合成した (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 9.16 mg の乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、過剰のリチウムアルミニウムハイドライドを分解したのち反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮してチオール体を得た。次にこのチオール体とアラキド酸 1.52 mg の乾燥ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、氷冷下ジエチルホスフォロシアニデート 6.52 mg を滴下し、さらにトリエチルアミン 4.04 mg を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に水 (100 ml) を加え、ジエチルエーテル (20 ml) で 3 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1) で精製し油状物質の (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1.22 g (87%) を得た。

【0019】10. 1-Ｏ-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成
先に合成した (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオアセチル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-プロモエチルホスフロジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、一晩攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=6.5:2.5:4) に付し 1-Ｏ-ヘキサデシル-2-チオアセチル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 30.2 mg, 収率 56%

[α]_D-6.1° (C=0.91, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 540

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (3H, br t), 1.26 (28H, s), 2.34 (3H, s), 3.32 (9H, s), 3.45-4.30 (1H, m)

11. 1-Ｏ-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオオクタノイル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に 2-プロモエチルホスフロジクロリデート 3.90 mg とトリエチルアミン 3.70 mg のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10 ml) 溶液を滴下し、一晩攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスホリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中 65°C で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=6.5:2.5:4) に付し 1-Ｏ-ヘキサデシル-2-チオオクタノイル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンを得た。

収量 33.0 mg, 収率 53%

[α]_D-2.7° (C=1.74, CHCl₃:MeOH=4:1)

FABMASS: m/z (M+H)⁺ 624

IR (neat): 1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.88 (6H, br t), 1.26 (38H, s), 2.52-2.57 (2H, m), 3.43 (9H, s), 3.59-4.46 (11H, m)

12. 1-Ｏ-ヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシ-s-n-グリセロ-3-ホスフォコリンの合成

先に合成した (R)-1-Ｏ-ヘキサデシル-3-Ｏ-テトラヒドロピラニル-2-チオアラキドニル-2-デオキシグリセロール 1 mmol のエタノール (50 ml) 溶液に、ビリジニウムパラトレンスルホン酸 2.5 mg を加え 55°C で一晩攪拌した。エタノールを留去し、残渣にエーテル (50 ml) を加え、水および飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去しアルコール体を得た。次に2-ブロモエチルホスフォロジクロリデート390mgとトリエチルアミン370mgのジクロロメタン(30ml)混合溶液に、氷冷下、上記のアルコール体のジクロロメタン

(10ml)溶液を滴下し、一夜攪拌した。反応液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ジクロロメタンを留去してホスフォリレートを得た。これにトリメチルアミンを含んだクロロホルム溶液を加え、封管中65°Cで一夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:25:4)に付し1-オヘキサデシル-2-チオアラキドニル-2-デオキシスn-グリセロール-3-ホスホコリンを得た。

収量431mg、収率55%

$[\alpha]_D^{25} - 2.8^\circ$ (C=2.45, CHCl₃:Me

OH=4:1)

FABMASS:m/z (M+H)⁺ 785

IR(neat):1690 (チオエステル)

¹H-NMR δ(CDC13):0.85-0.91 (6H, m), 1.26 (36H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.58 (2H, m), 2.78-2.86 (6H, m), 3.42 (9H, s), 3.35-4.36 (11H, m), 5.26-5.45 (8H, m)

【0020】

【発明の効果】本発明により新規なエーテル型チオリン脂質化合物である光学活性チオPAFアシル類縁体化合物およびその製造法が提供された。そして、この新規なチオPAFアシル類縁体化合物はPAFセチルヒドラーゼやホスホリパーゼA2活性の測定において基質として有用である。